

COMMISSIONE REGIONALE DISPOSITIVI MEDICI

Scheda di valutazione Dispositivo Medico

CADM richiedente: CADM AVR (Azienda USL della Romagna).

Dispositivo Medico richiesto: Stent coronarico a cessione di farmaco Titan Optimax®

Motivazione della richiesta: Evoluzione tecnologica del prodotto TITAN utilizzato nel laboratorio di emodinamica di Ravenna.

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Tipologia del DM	STENT CORONARICO BIOATTIVO
Nome commerciale	Titan Optimax®
Modello	Titan Optimax®
Fabbricante	HEXACATH
Fornitore	HEXACATH Italia S.r.l.
Codice Identificativo catalogo	LICM 2.75-19 OPTI
Classe CND	P0704020103 - STENT CORONARICI A CESSIONE DI FARMACO – DES
Classe di rischio	III
N. BD/Rep.Nazionale	622341/R
Certificazione CE	Maggio 2012 (n.ro 22023 rev.2)
Autorizzazione FDA	Non disponibile
Prezzo	580€ + IVA 4% (indicazione del richiedente)

DESTINAZIONE D'USO

Lo stent TITAN OPTIMAX® deve essere impiantato nelle arterie coronarie native e in graft venosi nelle seguenti indicazioni:

- occlusione acuta o minacciata del vaso dopo angioplastica ("bail-out");
- ricanalizzazione di occlusioni croniche arteriose (occlusione > 3 mesi);
- angioplastica in stenosi di graft venoso;
- ristenosi dopo angioplastica;
- risultato sub-ottimale dopo angioplastica;
- lesioni "de novo";
- angioplastica primaria o salvataggio nel corso di un infarto miocardico acuto.

LIMITAZIONI D'USO

È controindicato:

- in pazienti per cui sia controindicato il trattamento con anticoagulante o antiaggregante (Ticlopidina, Clopidogrel, Aspirina);
- in pazienti che hanno subito intervento chirurgico maggiore nelle due settimane precedenti, parto, puntura su un vaso incomprimibile o biopsia;
- in pazienti con noti problemi emorragici;
- in donne in gravidanza;
- in pazienti con lesioni in prossimità di un segmento non trattabile, limitante in modo significativo il flusso sanguigno;
- in pazienti con lesioni calcifiche o fibrotiche, non pre-dilatabili (resistenti a una pressione di 20 bar);

- in pazienti che presentano tortuosità vasale che limiti l'accesso alla lesione da trattare, malattia vasale diffusa con flusso ridotto e lesioni localizzate in tratti angolati che possono creare difficoltà al posizionamento dello stent;
- in pazienti allergici al mezzo di contrasto.

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

L'endoprotesi TITAN OPTIMAX® è una struttura tubolare flessibile a doppia elica e a geometria variabile in cobalto cromo L-605 tagliato a laser rivestito in titanio-ossido nitrico (Titanox coating®). Lo stent coronarico è premontato ed espandibile per mezzo di un catetere a palloncino a scambio rapido, due marker radiopachi, prossimale e distale, permettono di visualizzare lo stent sul pallone.

POPOLAZIONE TARGET

Gli stent coronarici a rilascio di farmaco sono utilizzati per il trattamento percutaneo di pazienti con lesioni delle arterie coronarie native o di graft arteriosi o safeni, con segni e/o sintomi di ischemia miocardica spontanea o inducibile.

ALTERNATIVE DISPONIBILI

Stent coronarici a cessione di farmaco.

L'angioplastica coronarica (PTCA) con solo pallone, la PTCA con stent metallici tradizionali e, in casi selezionati, il bypass (CABG) o la semplice terapia farmacologica.

CONTESTO REGIONALE

Attualmente il Titan Optimax® risulta essere impiegato presso l'AUSL di Forlì (foglio DIME 12 mesi 2013).

CONOSCENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI

a) CRITERI DI RICERCA

La ricerca è stata effettuata consultando le principali Banche Dati: PubMed, Cochrane, ClinicalTrial, utilizzando le seguenti key words: ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields]) AND ("titanium"[MeSH Terms] OR "titanium"[All Fields]) AND nitride[All Fields] AND ("oxides"[MeSH Terms] OR "oxides"[All Fields] OR "oxide"[All Fields])

Sono stati selezionati, quando disponibili, studi comparativi, revisioni sistematiche e linee guida.

Gli studi estrapolati sono stati riportati, nel dettaglio, in allegato 1.

Sono stati esclusi dalla valutazione analitica i lavori di non solida qualità metodologica e i registri con coorte di paziente non significativa..

BENEFICI CLINICI

Complessivamente gli studi, selezionati sulla base della qualità metodologica (studi comparativi), hanno interessato pazienti con sindrome coronarica acuta, lesione de novo dell'arteria coronarica e/o infarto del miocardio (con e senza soprallivellamento del tratto ST). Gli esiti dimostrano che, relativamente agli outcome clinici analizzati sia nel breve che nel lungo termine (MACE, infarto del miocardio, rivascolarizzazione lesione target, trombosi da stent), lo stent Titan Optimax si è dimostrato non inferiore agli stent eluenti farmaci antiproliferativi come paclitaxel, everolimus, zotarolimus e sirolimus.

VALUTAZIONE ECONOMICA

Il costo di altri DES impiegati in RER sono:

Promus Element: 379€ + IVA 4%;

Xience V: 478€ + IVA 4%;

Biomatrix: 519€ + IVA 4%.

VALUTAZIONI CONCLUSIVE DELLA CRDM

Data riunione 07/04/2014

RACCOMANDAZIONI CLINICHE

I dati di efficacia e sicurezza dedotti dalla letteratura estrapolata dal 2005, dimostrano la non inferiorità del dispositivo rispetto alle altre tipologie di stent acquistati con gara regionale.

Il costo è superiore ai DES.

La Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali con nota PG/2013/237787 del 30/09/13, ribadisce la necessità di attenersi alle tipologie di DES esitate dalla gara Regionale.

BIBLIOGRAFIA

Elenco degli studi inclusi

1. Karjalainen PP, Ylitalo A et al Titanium - nitride - oxide coated stents versus paclitaxel - eluting stents in acute myocardial infarction: a 12 months follow up report from the TITAX AMI trial EuroIntervention. 2008 Aug;4(2):234-41.
2. Karjalainen PP, Ylitalo A et al Two - year follow - up after percutaneous coronary intervention with titanium - nitride - oxide - coated stents versus paclitaxel - eluting stents in acute myocardial infarction Ann Med. 2009;41(8):599-607
3. Karjalainen PP, Biancari F et al Pooled Analysis of trials comparing titanium - nitride - oxide - coated stents with paclitaxel - eluting stents in patients undergoing coronary stenting J Invasive Cardiol. 2010 Jul;22(7):322-6.
4. Moschovitis A, Simon Rudiger et al Randomised comparison of titanium - nitride - oxide coated stents: five year follow up of the TiNOX trial EuroIntervention. 2010 May;6(1):63-8.
5. Pilgrim T, Raber L et al Comparison of Titanium - Nitride - Oxide - Coated stents with Zotarolimus - Eluting stents for coronary revascularization JACC Cardiovasc Interv. 2011 Jun;4(6):672-82.
6. Limacher A, Raber L et al Clinical long - term outcome after implantation of titanium nitride - oxide coated stents compared with paclitaxel or sirolimus eluting stents: propensity score matched analysis EuroIntervention. 2012 Jan;7(9):1043-50.
7. Lehtinen T, Airalsinen J et al Stent strut coverage of titanium - nitride - oxide coated stent compared to paclitaxel - eluting stent in acute myocardial infarction: TITAX - OCT study Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Dec;28(8):1859-66.
8. Karjalainen PP, Niemala M et al A prospective randomised comparison of titanium - nitride - oxide - coated bioactive stents with everolimus - eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE - ACS trial EuroIntervention. 2012 Jul 20;8(3):306-15.
9. Tuomainen PO, Ylitalo A et al Five - year clinical outcome of titanium - nitride - oxide - coated bioactive stent versus paclitaxel - eluting stents in patients with acute myocardial infarction: long term follow - up from the TITAN AMI trial Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):1214-9.
10. Romppanen H, Nammas W et al Stent - oriented versus patient - oriented outcome in patients undergoing early percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: 2-year report from the BASE - ACS trial Ann Med. 2013 Nov;45(7):488-93.

11. Romppanen H, Nammas W et al Outcome of ST - elevation myocardial infarction versus non - ST - elevation acute coronary syndrome treated with titanium - nitride - oxide - coated versus everolimus - eluting stents: insights from the BASE - ACS trial *Minerva Cardioangiol.* 2013 Apr;61(2):201-9.
12. Windecker S, Simon R et al Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2617-22.

Elenco degli studi esclusi

1. Annala AP, Lehtinen T, et al Vascular healing early after titanium-nitride-oxide-coated stent implantation assessed by optical coherence tomography *J Invasive Cardiol.* 2013 Apr;25(4):186-9.
2. Karjalainen P, Nammas W. Titanium-nitride-oxide-coated Titan-2 bioactive coronary stent: a new breakthrough in interventional cardiology. *Minerva Cardioangiol.* 2011 Oct;59(5):447-54.
3. Nammas W. Titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents: a novel evolution of stent technology. *Int J Cardiol.* 2011 Feb 3;146(3):456.
4. Karjalainen PP, Ylitalo A Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stent implantation in a real-world population: a comparison with paclitaxel-eluting stents: the PORI registry. *J Interv Cardiol.* 2011 Feb;24(1):1-8.
5. Karjalainen PP, Ylitalo A Titanium-nitride-oxide-coated Titan-2 bioactive coronary stent: a new horizon for coronary intervention. *Expert Rev Med Devices.* 2010 Sep;7(5):599-604.
6. Kornowski R. The titanium nitride oxide coated stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Aug 1;76(2):288-90.
7. Windecker S, Billinger M Stent coating with titanium-nitride-oxide for prevention of restenosis. *EuroIntervention.* 2006 Aug;2(2):146-8.
8. Windecker S, Mayer I Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation.* 2001 Aug 21;104(8):928-33.
9. Karjalainen P, Kiviniemi TO Neointimal coverage and vasodilator response to titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents and everolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndrome: insights from the BASE-ACS trial. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013 Dec;29(8):1693-703.
10. Saguner AM, Traupe T Oversizing and restenosis with self-expanding stents in iliofemoral arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Aug; 35(4):906-13.
11. Baur HR, Meier B The Titan stent, just a good bare metal stent or more? *EuroIntervention.* 2012 Jul 20;8(3):295-7.
12. Valdés Chavarri M, Bethencourt A Titanium-nitride-oxide-coated stents multicenter registry in diabetic patients: the TIBET registry. *Heart Vessels.* 2012 Mar;27(2):151-8.
13. Tuomainen PO, Ylitalo A Gender-based analysis of the 3-year outcome of bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: an insight from the TITAX-AMI trial. *J Invasive Cardiol.* 2012 Mar;24(3):104-8.
14. Angioi M, Barragan P French Ministry of Health prospective multicentre study using bioactive stents coated with titanium nitride oxide: the EVIDENCE registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Feb;105(2):60-7.
15. Karjalainen P, Nammas W Titanium-nitride-oxide-coated Titan-2 bioactive coronary stent: a New breakthrough in interventional cardiology. *Minerva Cardioangiol.* 2011 Oct;59(5):447-54.
16. Nammas W. Titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents: a novel evolution of stent technology. *Int J Cardiol.* 2011 Feb 3;146(3):456.

17. Karjalainen PP, Annala AP Long-term clinical outcome with titanium-nitride-oxide-coated stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 24;144(1):42-6.
18. Karjalainen PP, Ylitalo A Titanium-nitride-oxide-coated Titan-2 bioactive coronary stent: a new horizon for coronary intervention. *Expert Rev Med Devices.* 2010 Sep;7(5):599-604.
19. Kornowski R. The titanium nitride oxide coated stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Aug 1;76(2):288-90.
20. Valdesuso R, Karjalainen P The EXTREME registry: titanium-nitride-oxide coated stents in small coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Aug 1;76(2):281-7.
21. Ozeki K, Masuzawa T The wear properties and adhesion strength of the diamond-like carbon film coated on SUS, Ti and Ni-Ti with plasma pre-treatment. *Biomed Mater Eng.* 2010;20(1):21-35.
22. Karjalainen PP, Ylitalo A Titanium and nitride oxide-coated stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *J Invasive Cardiol.* 2006 Oct;18(10):462-8.
23. Mosseri M, Miller H The Titanium-NO Stent: results of a multicenter registry. *EuroIntervention.* 2006 Aug;2(2):192-6.
24. Karjalainen PP, Ylitalo AS Real world experience with the TITAN stent: a 9-month follow-up report from The Titan PORI Registry. *EuroIntervention.* 2006 Aug;2(2):187-91.
25. Mosseri M, Tamari I Short- and long-term outcomes of the titanium-NO stent registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2005 Jan-Mar;6(1):2-6.

Tabulazione degli studi

Karjalainen PP, Niemala M et al A prospective randomised comparison of titanium - nitride - oxide - coated bioactive stents with everolimus - eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE - ACS trial						
Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Karjalainen PP <i>EuroIntervention</i> 2012	Studio di non inferiorità, prospettico e randomizzato.	827 pazienti con: • sindrome coronarica acuta; • lesione de novo dell'arteria coronarica nativa di diametro di stenosi maggiore del 50%. Criteri esclusione: Lesione aorto-ostiale, allergie all'aspirina, clopidogrel, eparina, inibitori della glicoproteina lib/IIIa, bivalirudina, sanguinamento attivo o rischio di aumento del sanguinamento.	417 pazienti (480 lesioni) arruolati e trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (BAS).	410 pazienti (484 lesioni) arruolati e 406 trattati con stent eluente everolimus (EES).	6 mesi e 12 mesi.	Outcome primari • MACE; • morte cardiaca; • infarto del miocardio non fatale; • TLR. Outcome secondari • morte non cardiaca; • tutte altre cause di morte; • infarto del miocardio o morte cardiaca; • trombosi da stent.
Risultati					Note/Conclusioni	
MACE: BAS: 40 (9,6%) EES: 37 (9,0%) HR (95% CI) = 1,04 (0,81 - 1,32) p = 0,81. Morte cardiaca: BAS: 8 (1,9%) EES: 4 (1,0%) HR (95% CI) = 1,49 (0,67 - 3,32) p = 0,39 Infarto del miocardio non fatale: BAS: 9 (2,2%) EES: 24 (5,9%) HR (95% CI) = 0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,007 TLR: BAS: 27 (6,5%) EES: 20 (4,9%) HR (95% CI) = 1,17 (0,83 - 1,64) p = 0,37 Morte non cardiaca: BAS: 7 (1,7%) EES: 6 (1,5%) HR (95% CI) = 1,08 (0,60 - 1,94) p = 0,80 Tutte altre cause di morte: BAS: 15 (3,6%) EES: 10 (2,4%) HR (95% CI) = 1,25 (0,77 - 2,03) p = 0,42 Infarto del miocardio o morte cardiaca: BAS: 16 (3,8%) EES: 26 (6,3%) HR (95% CI) = 0,79 (0,62 - 1,01) p = 0,11 Trombosi da stent: BAS: 3 (0,7%) EES: 9 (2,2%) HR (95% CI) = 0,66 (0,47 - 0,92) p = 0,07.					MACE nel gruppo BAS non inferiori statisticamente al gruppo EES. Gli autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interessi.	

Romppanen H, Nammas W et al Outcome of ST - elevation myocardial infarction versus non - ST - elevation acute coronary syndrome treated with titanium - nitride - oxide - coated versus everolimus - eluting stents: insights from the BASE - ACS trial

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Romppanen H <i>Minerva Cardioangiol</i> 2013	Studio di non inferiorità, prospettico e randomizzato.	827 pazienti con: • sindrome coronarica acuta; • lesione de novo dell'arteria coronarica nativa di diametro di stenosi maggiore del 50%. Criteri esclusione: Lesione aorto-ostiale, allergie all'aspirina, clopidogrel, eparina, inibitori della glicoproteina lib/IIIa, bivalirudina, sanguinamento attivo o rischio di aumento del sanguinamento.	417 pazienti (480 lesioni) arruolati e trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (BAS).	410 pazienti (484 lesioni)arruolati e 406 trattati con stent eluente everolimus (EES).	12 mesi	Outcome primari • MACE (composito di morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, TLR). Outcome secondari • tutte le cause di morte; • morte cardiaca e infarto del miocardio non fatale; • Trombosi definita dello stent.
Risultati					Note/Conclusioni	
MACE: BAS: 9,6% EES:9% 95% CI [0,59 - 1,5] p = 0,81 per la superiorità, p= 0,001 per la non - inferiorità. Infarto miocardico non fatale: BAS: 2,2% EES: 5,9% p = 0,007. Trombosi definita dello stent: BAS: 0,7% EES: 2,2% p = 0,07.					Nel gruppo BAS, su 417 pazienti 162 presentavano STEMI (infarto del miocardio con sopraslivellamento tratto ST). Nel gruppo EES, su 410 pazienti 159 presentavano STEMI. È stata eseguita un'analisi di confronto dei sottogruppi STEMI e non - STEACTS (pz con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento tratto ST). La percentuale di morte cardiaca a 12 mesi era significativamente maggiore nel sottogruppo STEMI rispetto al sottogruppo non-STEACTS (rispettivamente 2,8 vs 0,6%, p = 0,01). Le percentuali di infarto miocardico non fatale, TLR da ischemia, trombosi definita dello stent e morte non cardiaca sono simili (p > 0,05). •	

Romppanen H, Nammas W et al *Stent - oriented versus patient - oriented outcome in patients undergoing early percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: 2-year report from the BASE - ACS trial*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Romppanen H <i>Annals of Medicine</i> 2013	Studio di non inferiorità, prospettico e randomizzato.	827 pazienti con: • sindrome coronarica acuta; • lesione de novo dell'arteria coronarica nativa di diametro di stenosi maggiore del 50%. Criteri esclusione: Lesione aorto-ostiale, allergie all'aspirina, clopidogrel, eparina, inibitori della glicoproteina lib/IIIa, bivalirudina, sanguinamento attivo o rischio di aumento del sanguinamento.	417 pazienti (480 lesioni) arruolati e trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (BAS, Titan 2).	410 pazienti (484 lesioni) arruolati e 406 trattati con stent eluente everolimus (EES, XIENCE V).	24 mesi	Outcome primari • MACE Outcome secondari • Tutte le cause di morte; • morte cardiaca o infarto non fatale; • trombosi definita dello stent. Stent oriented outcome: morte cardiaca, ischemia miocardica non fatale TVR, TLR. Patient oriented outcome: tutte le cause di morte, infarto miocardico non fatale o rivascolarizzazione.
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>MACE: BAS: 47 (11,3%) EES: 52 (12,7%) HR (95% CI) = 0,94 (0,77 - 1.15) p = 0,53. Outcome stent - Oriented: BAS: 42 (10,1%) EES: 46 (11,2%) HR (95% CI) = 0,94 (0,76 - 1.17) p = 0,53. Patient stent - Oriented: BAS: 68 (16,3%) EES: 81 (19,8%) HR (95% CI) = 0,89 (0,76 - 1.05) p = 0,20. Morte cardiaca: BAS: 9 (2,2%) EES: 7 (1,7%) HR (95% CI) = 1,14 (0,65 - 1,99) p = 0,64. Morte cardiaca relata al device: BAS: 8 (1,9%) EES: 3 (0,7%) HR (95% CI) = 1,83 (0,70 - 4,81) p = 0,22. Tutte le cause di morte: BAS: 23 (5,5%) EES: 13 (3,2%) HR (95% CI) = 1,39 (0,90 - 2,16) p = 0,13. Infarto miocardico non fatale: BAS: 12 (2,9%) EES: 29 (7,1%) HR (95% CI) = 0,69 (0,56 - 0,85) p = 0,005. Infarto miocardico relato al device: BAS: 5 (1,2%) EES: 21 (5,1%) HR (95% CI) = 0,60 (0,49 - 0,74) p = 0,001. Morte cardiaca o infarto miocardico non fatale: BAS: 20 (4,8%) EES: 33 (8,0%) HR (95% CI) = 0,78 (0,63 - 0,98) p = 0,056. TLR: BAS: 31 (7,4%) EES: 29 (7,1%) HR (95% CI) = 1,03 (0,78 - 1,35) p = 0,84. Non - TL TVR: BAS: 2 (0,5%) EES: 8 (2%) HR (95% CI) = 0,62 (0,45 - 0,85) p = 0,062. Non - TVR: 8 (1,9%) EES: 15 (3,7%) HR (95% CI) = 0,75 (0,55 - 1,02) p = 0,13.</p>					<p>Gli esiti risultano simili nei due gruppi (stent oriented outcome e patient oriented outcome).</p>	

Karjalainen PP, Ylitalo A et al *Two - year follow - up after percutaneous coronary intervention with titanium - nitride - oxide - coated stents versus paclitaxel - eluting stents in acute myocardial infarction*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Karjalainen PP <i>Annals of Medicine</i> 2009	TITAX - AML: trial prospettico, randomizzato e multicentrico.	425 pazienti con infarto miocardico.	214 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TiTANOX).	211 pazienti trattati con stent eluente paclitaxel (PES).	2 anni.	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (TLR, infarto miocardico ricorrente, morte relata a cause cardiache). <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le cause di mortalità • morte cardiaca - infarto - trombosi da stent.
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>Infarto del miocardio (n, %): TiTANOX: 11 (5,1%) PES: 33 (15,6%) HR: 3,4 95%CI [1,7 - 7,0] p < 0,001 Morte cardiaca (n, %): TiTANOX: 2 (0,9%) PES: 10 (4,7%) HR: 5,3 95%CI [1,1 - 24,4] p = 0,02 TLR (n, %): TiTANOX: 20 (9,3%) PES: 21 (10,0%) HR: 1,1 95%CI [0,6 - 2,0] p = 0,87 MACE (n, %): TiTANOX: 24 (11,2%) PES: 46 (21,8%) HR: 2,2 95%CI [1,3 - 3,8] p = 0,004 Trombosi da stent (n, %): TiTANOX: 1 (0,5%) PES: 13 (6,2%) HR: 14 95%CI [1,8 - 107,9] p = 0,001 Infarto del miocardio o morte cardiaca (n, %): TiTANOX: 11 (5,1%) PES: 40 (19%) HR: 14 95%CI [2,1 - 8,7] p < 0,001 Tutte le cause di morte (n, %): TiTANOX: 10 (4,7%) PES: 15 (7,1%) HR: 1,6 95%CI [0,7 - 3,6] p = 0,31</p>					<p>Lo stent TiTANOX è correlato a outcome clinici migliori rispetto al PES in pazienti con infarto miocardico.</p>	

Karjalainen PP, Ylitalo A et al *Titanium - nitride - oxide coated stents versus paclitaxel - eluting stents in acute myocardial infarction: a 12 months follow up report from the TITAX AMI trial*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Karjalainen PP <i>EuroIntervention</i> 2008	TITAX - AMI: trial prospettico, randomizzato e multicentrico.	425 pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento tratto ST o con sopraslivellamento tratto ST.	214 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TITANOX).	211 pazienti trattati con stent eluente paclitaxel (PES).	12 mesi	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (TLR, infarto miocardico ricorrente, morte relata a cause cardiache). <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le cause di mortalità • morte cardiaca - infarto - trombosi da stent.
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>Infarto del miocardio (n, %): TiTANOX: 1 (0,5%) PES: 4 (1,9%) p = 0,1 Morte per causa cardiaca (n, %): TiTANOX: 2 (0,9%) PES: 10 (4,7%) HR: 5,3 95%CI [1,1 - 24,4] p = 0,2 TLR (n, %): TiTANOX: 20 (9,3%) PES: 15 (7,1%) p = 0,5 MACE (n, %): TiTANOX: 24 (11,2%) PES: 46 (21,8%) HR: 2,2 95%CI [1,3 - 3,8] p = 0,004 Trombosi da stent (n, %): TiTANOX: 1 (0,5%) PES: 7 (3,3%) p = 0,031 Infarto del miocardio o morte cardiaca (n, %): TiTANOX: 9 (4,2%) PES: 18 (8,5%) p = 0,08 Tutte le cause di morte (n, %): TiTANOX: 5 (2,3%) PES: 6 (2,8%) p = 0,7</p>					<p>Gli esiti clinici sono simili nei due gruppi considerati a 12 mesi di follow up.</p>	

Tuomainen PO, Ylitalo A et al Five - year clinical outcome of titanium - nitride - oxide - coated bioactive stent versus paclitaxel - eluting stents in patients with acute myocardial infarction: long term follow - up from the TITAN AMI trial

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Tuomainen PO <i>International Journal of cardiology</i> 2012	TITAX - AMI: trial prospettico, randomizzato e multicentrico.	425 pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento tratto ST o con sopraslivellamento tratto ST.	214 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TITANOX).	211 pazienti trattati con stent eluente paclitaxel (PES).	5 anni.	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (TLR, infarto miocardico ricorrente, morte relata a cause cardiache). <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le cause di mortalità • morte cardiaca - infarto - trombosi da stent.
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>Infarto del miocardio ricorrente (n, %): TiTANOX: 18 (8,4%) PES: 38 (18,0%) HR: 2,39 95%CI [1,32 - 4,35] p = 0,004</p> <p>Morte per causa cardiaca (n, %): TiTANOX: 4 (1,9%) PES: 12 (5,7%) HR: 3,17 95%CI [1,00 - 9,98] p = 0,04</p> <p>TLR (n, %): TiTANOX: 24 (11,2%) PES: 23 (10,9%) HR: 0,97 95%CI [0,53 - 1,78] p = 0,92</p> <p>MACE (n, %): TiTANOX: 35 (16,4%) PES: 53 (25,1%) HR: 1,72 95%CI [1,06 - 2,77] p = 0,03</p> <p>Trombosi da stent (n, %): TiTANOX: 2 (0,9%) PES: 15 (7,1%) HR: 8,12 95%CI [1,83 - 35,93] p = 0,001</p> <p>Infarto del miocardio o morte cardiaca (n, %): TiTANOX: 18 (8,4%) PES: 42 (19,9%) HR: 2,71 95%CI [1,50 - 4,89] p = 0,001</p> <p>Tutte le cause di morte (n, %): TiTANOX: 19 (8,9%) PES: 22 (10,4%) HR: 1,20 95%CI [0,63 - 2,28] p = 0,63</p>					<p>Lo stent TiTANOX è correlato a outcome clinici migliori rispetto al PES in pazienti con infarto miocardico.</p>	

Karjalainen PP, Biancari F et al *Pooled Analysis of trials comparing titanium - nitride - oxide - coated stents with paclitaxel - eluting stents in patients undergoing coronary stenting*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Karjalainen PP <i>The Journal of Invasive Cardiology</i> 2010	Analisi aggregata di tre studi clinici che confrontano stent eluente paclitaxel con stent rivestito in titanio ossido nitrico (due studi prospettici non randomizzati e un RCT).	1774 pazienti totali.	922 pazienti trattati con stent bioattivo rivestito con titanio - ossido nitrico (BAS).	852 pazienti trattati con stent eluente paclitaxel (PES).	1 anno.	Outcome primari <ul style="list-style-type: none"> • Infarto miocardico ricorrente; • morte; • rivascolarizzazione della lesione target (TLR) Outcome secondari <ul style="list-style-type: none"> • trombosi da stent • MACE (infarto miocardico, morte e TLR)
Risultati					Note/Conclusioni	
<p><u>Infarto del miocardio:</u> BAS vs PES: RR = 0,50 (95% IC 0,31 - 0,81; p = 0,004)</p> <p><u>MACE:</u> BAS vs PES: RR = 0,71 (95% IC 0,54 - 0,94; p = 0,02). Probabilità di MACE a 12 mesi pari a 8,9% nel gruppo BAS e 12,6% nel gruppo PES (p = 0,014).</p> <p><u>Rivascolarizzazione della lesione target TLR</u> BAS vs PES: RR = 0,98 (95% IC 0,68 - 1,41, p = 0,90)</p> <p><u>Morte</u> BAS vs PES: RR = 0,96 (95% IC 0,61 - 1,51, p = 0,85)</p> <p><u>Trombosi da stent</u> BAS vs PES: RR = 0,28 (95% IC 0,05 - 1,47, p = 0,13).</p>					<p>BAS superiore in termini di TLR e MACE. Importante eterogeneità nella popolazione degli studi analizzati (1 RCT e due registri prospettici).</p>	

Moschovitis A, Simon Rudiger et al *Randomised comparison of titanium - nitride - oxide coated stents: five year follow up of the TiNOX trial*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Moschovitis A <i>EuroIntervention</i> 2010	Studio prospettico, randomizzato, singolo cieco, multicentrico.	92 pazienti con: • stabile o instabile angina pectoris; • segni di ischemia miocardica; • lesione de novo dell'arteria coronarica nativa di lunghezza inferiore a 15 mm; • diametro di stenosi maggiore del 50%. Criteri esclusione: Infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca severa, shock cardiogeno, severe comorbilità con aspettativa di vita inferiore a un anno.	45 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico.	47 pazienti trattati con stent in acciaio inossidabile	1 mese 6 mesi 5 anni.	• MACE; • trombosi dello stent; • morte; • infarto del miocardio; • rivascolarizzazione della lesione target (TLR).
Risultati					Note/Conclusioni	
<p><u>1 mese TiNOX 45 pz, Controllo 47 pz:</u> MACE: TiNOX: 0 (0%) Controllo: 0 (0%) p = 0,99. Trombosi stent: TiNOX: 0(0%) Controllo: 0 (0%) p = 0,99 Morte: TiNOX: 0(0%) Controllo: 0 (0%) p = 0,99 Infarto del miocardio: TiNOX: 0(0%) Controllo: 0 (0%) p = 0,99 TLR: TiNOX: 0(0%) Controllo: 0 (0%) p = 0,99</p> <p><u>6 mesi TiNOX 42 pz, Controllo 44 pz:</u> MACE: TiNOX: 3 (7%) Controllo: 12 (27%) p = 0,02. Trombosi stent: TiNOX: 0(0%) Controllo: 1 (2%) p = 0,99 Morte: TiNOX: 0(0%) Controllo: 1 (2%) p = 0,99 Infarto del miocardio: TiNOX: 1 (2%) Controllo: 0 (0%) p = 0,99 TLR: TiNOX: 3 (7%) Controllo: 10 (23%) p = 0,07</p> <p><u>5 anni TiNOX 43 pz, Controllo 44 pz:</u> MACE: TiNOX: 7 (16%) Controllo: 17 (39%) p = 0,03. Trombosi stent: TiNOX: 0(0%) Controllo: 1 (2%) p = 0,99 Morte: TiNOX: 2 (5%) Controllo: 4 (9%) p = 0,69 Infarto del miocardio: TiNOX: 1 (2%) Controllo: 3 (7%) p = 0,63 TLR: TiNOX: 4 (9%) Controllo: 11 (25%) p = 0,05.</p>					<p>5 pazienti persi al follow up. TiNO ha dato esiti favorevoli in termini di MACE e trombosi da stent. Consulenti Ditte Hexacath, Abbott, Biosensor, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic e Cordis fra gli autori.</p>	

Pilgrim T, Raber L et al Comparison of Titanium - Nitride - Oxide - Coated stents with Zotarolimus - Eluting stents for coronary revascularization

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Pilgrim T JACC: Cardiovascular Interventions 2011	Studio randomizzato in cieco, di non inferiorità, multicentrico.	302 pazienti con: • stabile o instabile angina pectoris; • infarto del miocardio non ST - elevato e segni di ischemia; • lesione de novo di diametro di stenosi maggiore del 50%.	150 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico eluente zotarolimus (ZES).	152 (299 lesioni) pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TiNO).	1 mese 6 mesi 1 anno.	<ul style="list-style-type: none"> • MACE; • morte; • infarto del miocardio; • rivascularizzazione della lesione target (TLR).
Risultati					Note/Conclusioni	
<p><u>30 giorni:</u> Morte:TiNO: 0 ZES: 1 (0,7) HR: 0,33 (95% CI 0,01 - 8,01) p = 0,50 Infarto del miocardio: TiNO: 5 (3,3) ZES: 5 (3,3) HR: 0,99 (95% CI 0,28 - 3,48) p = 0,98 TLR: TiNO: 1 (0,7) ZES: 0 HR: 2,96 (95% CI 0,12 - 72,11) p = 0,51 Morte o infarto del miocardio: TiNO: 5 (3,3) ZES: 6 (4,0) HR: 0,82 (95% CI 0,25 - 2,74) p = 0,75 Morte cardiaca o infarto del miocardio: TiNO: 5 (3,3) ZES: 5 (3,3) HR: 0,99 (95% CI 0,28 - 3,48) p = 0,98 Morte cardiaca, infarto del miocardio o TLR: TiNO: 5 (3,3) ZES: 5 (3,3) HR: 0,99 (95% CI 0,28 - 3,48) p = 0,98 MACE (morte cardiaca, infarto del miocardio o TVR): TiNO: 5 (3,3) ZES: 5 (3,3) HR: 0,99 (95% CI 0,28 - 3,48) p = 0,98.</p> <p><u>6 mesi:</u> Morte:TiNO: 1 (0,7) ZES: 1 (0,7) HR: 0,98 (95% CI 0,06 - 15,80) p = 1,00 Infarto del miocardio: TiNO: 6 (4) ZES: 6 (4) HR: 0,99 (95% CI 0,31 - 3,11) p = 0,98 TLR: TiNO: 6 (4,0) ZES: 1 (0,7) HR: 5,96 (95% CI 0,72 - 49,50) p = 0,06 Morte o infarto del miocardio: TiNO: 7 (4,6) ZES: 7 (4,7) HR: 0,98 (95% CI 0,34 - 2,85) p = 0,98 Morte cardiaca o infarto del miocardio: TiNO: 6 (4,0) ZES: 6 (4,0) HR: 0,99 (95% CI 0,31 - 3,11) p = 0,98 Morte cardiaca, infarto del miocardio o TLR: TiNO: 10 (6,6) ZES: 7 (4,7) HR: 1,41 (95% CI 0,53 - 3,75) p = 0,49 MACE (morte cardiaca, infarto del miocardio o TVR): TiNO: 11 (7,2) ZES: 8 (5,3) HR: 1,36 (95% CI 0,54 - 3,41) p = 0,51.</p> <p><u>1 anno:</u> Morte:TiNO: 1 (0,7) ZES: 1 (0,7) HR: 0,98 (95% CI 0,06 - 15,80) p = 1,00 Infarto del miocardio: TiNO: 8 (5,3) ZES: 10 (6,7) HR: 0,78 (95% CI 0,30 - 1,99) p = 0,60 TLR: TiNO: 26 (17,1) ZES: 17 (11,3) HR: 1,57 (95% CI 0,85 - 2,90) p = 0,15 Morte o infarto del miocardio: TiNO: 9 (5,9) ZES: 11 (7,3) HR: 0,80 (95% CI 0,33 - 1,94) p = 0,62 Morte cardiaca o infarto del miocardio: TiNO: 8 (5,3) ZES: 10 (6,7) HR: 0,78 (95% CI 0,30 - 1,99) p = 0,60 Morte cardiaca, infarto del miocardio o TLR: TiNO: 27 (17,8) ZES: 21 (14,0) HR: 1,29 (95% CI 0,73 - 2,29) p = 0,39 MACE (morte cardiaca, infarto del miocardio o TVR): TiNO: 32 (21,1) ZES: 27 (18,0) HR: 1,19 (95% CI 0,71 - 2,00) p = 0,50.</p>					<p>ZES risulta essere uno stent superiore al TiNO. Lo stent passivo rivestito TiNO è inferiore rispetto ai DES nella riduzione delle ristenesi.</p>	

Lehtinen T, Airalsinen J et al *Stent strut coverage of titanium - nitride - oxide coated stent compared to paclitaxel - eluting stent in acute myocardial infarction: TITAX - OCT study*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Lehtinen T <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> 2012	Indagine tomografica (OCT, optical coherence tomography) sui pazienti arruolati nel trial prospettico, randomizzato, multicentrico TITAN - AMI.	20 di 180 pazienti arruolati in un centro (Satakunta Central Hospital) nel TITAN - AMI RCT che non hanno presentato MACE.	OCT su 9 pazienti con BAS.	OCT su 9 pazienti con PES.	4 anni	Outcome primari <ul style="list-style-type: none"> • Differenza % nella copertura della struttura dello stent (BAS vs PES); • dimensione della iperplasia neointimale; • malapposizione dello stent; • presenza di trombi.
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>Copertura della struttura dello stent BAS: 99,6% PES: 89,2% p < 0,001</p> <p><u>Dimensioni della neointima:</u> BAS: 265 ± 165,5 µm PES: 126,3 ± 126,4 µm p < 0,001</p> <p><u>Malapposizione dello stent:</u> BAS: 2 (0,2) PES: 271 (13,8) p < 0,001</p> <p><u>Presenza di trombi:</u> BAS: 0 PES: 20 (22,2) p = 0,15.</p>					<p>Studio con coorte molto ristretta e non in cieco. Mancano dati base-line OCT.</p>	

Limacher A, Raber L et al *Clinical long - term outcome after implantation of titanium nitride - oxide coated stents compared with paclitaxel or sirolimus eluting stents: propensity score matched analysis*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Limacher A <i>EuroIntervention</i> 2012	Registro monocentrico (Svizzera)	1607 pazienti sottoposti a impianto di stent eluente sirolimus (SES), stent eluente paclitaxel (PES) e stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TiNOX).	a) 319 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TiNOX). B) 337 pazienti trattati con stent rivestito con titanio - ossido nitrico	a) 319 pazienti trattati con stent eluente sirolimus (SES). B) 337 pazienti trattati con stent eluente paclitaxel (PES)	1 mese e 3 anni	Outcome primari • MACE (TLR, infarto miocardico ricorrente, morte). Outcome secondari • Tutte le cause di mortalità • TVR • TLR • Infarto del miocardio • Trombosi da stent
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>1 MESE TiNOX vs SES (319 pz vs 319) MACE: TiNOX: 13 (4,1%) SES: 11 (3,5%) HR: 1,09 95%CI [0,48 - 2,47] p = 0,84 Morte: TiNOX: 7 (2,2%) SES: 6 (1,9%) HR: 1,17 95%CI [0,39 - 3,47] p = 0,78 Infarto del miocardio: TiNOX: 1 (0,3%) SES: 5 (1,6%) HR: 0,20 95%CI [0,02 - 1,71] p = 0,22 TLR: TiNOX: 2 (0,6%) SES: 0 (0%) HR: 5 95%CI [0,24 - 103,7] p = 0,50 TVR: TiNOX: 5 (1,6%) SES: 0 (0%) HR: 11,0 95%CI [0,61 - 198,1] p = 0,06 Trombosi da stent: TiNOX: 1 (0,3%) SES: 0 (0%) HR: 3,0 95%CI [0,12 - 73,4] p = 1,00</p> <p>3 ANNI TiNOX vs SES (319 pz vs 319) MACE: TiNOX: 64 (20,1%) SES: 62 (19,4%) HR: 1,00 95%CI [0,69 - 1,45] p = 1,00 Morte: TiNOX: 27 (8,5%) SES: 26 (8,2%) HR: 1,04 95%CI [0,60 - 1,80] p = 0,89 Infarto del miocardio: TiNOX: 9 (2,8%) SES: 14 (4,4%) HR: 0,57 95%CI [0,24 - 1,36] p = 0,21 TLR: TiNOX: 24 (7,5%) SES: 22 (6,9%) HR: 1,05 95%CI [0,58 - 1,88] p = 0,88 TVR: TiNOX: 33 (10,3%) SES: 33 (10,3%) HR: 1,03 95%CI [0,63 - 1,71] p = 0,90 Trombosi da stent: TiNOX: 2 (0,6%) SES: 6 (1,9%) HR: 0,33 95%CI [0,07 - 1,65] p = 0,18</p> <p>1 MESE TiNOX vs PES (337 pz vs 337) MACE: TiNOX: 13 (3,9%) PES: 14 (4,2%) HR: 0,86 95%CI [0,40 - 1,85] p = 0,70 Morte: TiNOX: 7 (2,1%) PES: 9 (2,7%) HR: 0,78 95%CI [0,29 - 2,09] p = 0,62 Infarto del miocardio: TiNOX: 1 (0,3%) PES: 3 (0,9%) HR: 0,33 95%CI [0,03 - 3,20] p = 0,62 TLR: TiNOX: 2 (0,6%) PES: 4 (1,2%) HR: 0,5 95%CI [0,09 - 2,73] p = 0,69 TVR: TiNOX: 5 (1,5%) PES: 5 (1,5%) HR: 1,00 95%CI [0,29 - 3,45] p = 1,00 Trombosi da stent: TiNOX: 1 (0,3%) PES: 4 (1,2%) HR: 0,25 95%CI [0,03 - 2,24] p = 0,37</p> <p>3 ANNI TiNOX vs PES (337 pz vs 337) MACE: TiNOX: 67 (19,9%) PES: 76 (22,6%) HR: 0,95 95%CI [0,66 - 1,36] p = 0,78 Morte: TiNOX: 28 (8,3%) PES: 33 (9,8%) HR: 0,93 95%CI [0,54 - 1,58] p = 0,79 Infarto del miocardio: TiNOX: 10 (3%) PES: 16 (4,8%) HR: 0,63 95%CI [0,28 - 1,38] p = 0,24 TLR: TiNOX: 25 (7,4%) PES: 26 (7,7%) HR: 1,00 95%CI [0,57 - 1,76] p = 1,00 TVR: TiNOX: 34 (10,1%) PES: 43 (12,8%) HR: 0,82 95%CI [0,51 - 1,31] p = 0,41 Trombosi da stent: TiNOX: 2 (0,6%) PES: 5 (1,5%) HR: 0,40 95%CI [0,08 - 2,06] p = 0,27</p>					<p>Non emergono evidenze che possano suggerire la superiorità del TiNOX sugli stent PES e SES. TiNOX rappresenta una valida alternativa a SES e PES per i pazienti non adatti a una doppia terapia anticoagulante.</p>	

Windecker S, Simon R et al *Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial.*

Riferimento	Disegno dello studio/Setting	Popolazione Tecnica chirurgica	Intervento	Confronto	Follow up	Outcomes
Windecker S <i>Circulation</i> 2005	RCT singolo cieco multicentrico (3 Centri in Svizzera e 2 in Germania).	Pazienti di almeno 18 anni con angina pectoris stabile o instabile o infarto del miocardio.	45 pazienti sottoposti a impianto di stent rivestito con titanio - ossido nitrico (TiNOX).	47 pazienti sottoposti a impianto di stent in acciaio inox.	6 mesi	<p>Outcome primari</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE. • TLR <p>Outcome secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazioni con angiografia coronarica quantitativa.
Risultati					Note/Conclusioni	
<p>MACE: TiNOX 7% Controllo 27% p = 0,02 TLR: TiNOX 7% Controllo 23% p = 0,07. Lower Late Loss: TiNOX 0.55+/-0.63 mm Controllo 0.90+/-0.76 mm p = 0,03 % diametro di stenosi: TiNOX 26+/-17% Controllo 36+/-24% p=0.04). Volume neointima: TiNOX 18+/-21 mm³ Controllo: 48+/-28 mm³ p<0.0001</p>					<p>In termini di rivascolarizzazione, ristenosi e MACE, lo stent in titanio - ossido nitrico risulta sicuro ed efficace, comparato con gli stent in acciaio inox, nei pazienti con lesione de novo dell'arteria coronarica.</p>	